

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tymolamid, (20 mg + 5 mg)/ml, krople do oczu, roztwór

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml roztworu zawiera 22,26 mg dorzolamidu chlorowodoru (*Dorzolamidi hydrochloridum*), co odpowiada 20 mg dorzolamidu i 6,83 mg tymololu maleinianu (*Timololi maleas*), co odpowiada 5 mg tymololu.

Substancja pomocnicza: benzalkoniowy chlorek (0,075 mg/ml) (patrz punkt 4.4).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Krople do oczu, roztwór.

Produkt Tymolamid jest przejrzystym, bezbarwnym lub prawie bezbarwnym, lekko lepkim roztworem.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Tymolamid wskazany jest w leczeniu zwiększonego ciśnienia wewnątrzgałkowego u chorych z jaskrą z otwartym kątem lub jaskrą w przebiegu zespołu rzekomego złuszczenia, gdy terapia lekiem beta-adrenolitycznym jest niewystarczająca.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt Tymolamid dawkuje się po jednej kropli do worka spojówkowego chorego oka (oczu) dwa razy na dobę.

Jeżeli produkt Tymolamid stosowany jest jednocześnie z innymi kroplami do oczu, przerwa pomiędzy podaniem kolejnych produktów powinna wynosić co najmniej 10 minut.

Patrz punkt 6.6 Instrukcja dotycząca sposobu użycia.

Skuteczność produktu Tymolamid u dzieci nie została ustalona.

Bezpieczeństwo stosowania u dzieci w wieku poniżej 2 lat nie zostało ustalone. (Informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania u dzieci w wieku ≥ 2 i < 6 lat, patrz punkt 5.1).

4.3 Przeciwwskazania

Produkt Tymolamid przeciwwskazany jest u chorych z:

- nadreaktywnością dróg oddechowych w tym astmą oskrzelową występującą aktualnie lub w wywiadzie oraz chorych z ciężką przewlekłą obturacyjną chorobą płuc,
- bradykardią zatokową, blokiem przedsionkowo-komorowym drugiego lub trzeciego stopnia, jawną niewydolnością krążenia, wstrząsem kardiogenym,
- ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) lub kwasicą hiperchloremiczną.

- nadwrażliwością na jedną lub obie substancje czynne, bądź którykolwiek składnik produktu.

Powyższe przeciwwskazania wynikają z przeciwwskazań dotyczących stosowania każdej z substancji czynnych wchodzących w skład produktu i nie są charakterystyczne dla leku złożonego.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Działanie na układ sercowo-naczyniowy i na układ oddechowy

Podobnie jak inne leki okulistyczne stosowane miejscowo, produkt Tymolamid może być wchłaniany do krążenia ogólnego. Zawarty w leku tymolol jest substancją o działaniu beta-adrenolitycznym. Wobec tego te same działania niepożądane, które występują po podaniu ogólnym leków blokujących receptory beta-adrenergiczne, mogą wystąpić po zastosowaniu miejscowym, np. nasilenie objawów dławicy Prinzmetala, zaostrzenie zaburzeń krążenia obwodowego i ośrodkowego oraz hipotensja.

Ze względu na zawartość tymololu, przed rozpoczęciem leczenia produktem Tymolamid należy odpowiednio wyrównać niewydolność krążenia. U chorych z zaawansowaną chorobą serca w wywiadzie należy zwrócić uwagę na ewentualne objawy niewydolności krążenia i sprawdzać częstość tętna.

Po podaniu maleinianu tymololu odnotowano występowanie niepożądanych reakcji ze strony układu oddechowego i układu krążenia, w tym zgonów spowodowanych skurczem oskrzeli u chorych z astmą oskrzelową oraz w rzadkich przypadkach zgonów związanych z niewydolnością krążenia.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie badano zastosowania produktu Tymolamid u chorych z niewydolnością wątroby, dlatego należy zachować ostrożność stosując lek w tej grupie pacjentów.

Układ immunologiczny i nadwrażliwość na lek

Podobnie jak w przypadku innych stosowanych miejscowo leków okulistycznych, Tymolamid może się wchłaniać do krążenia ogólnego. Zawarty w leku dorzolamid jest sulfonamidem. Wobec tego te same działania niepożądane, które występują po podaniu ogólnym sulfonamidów, mogą wystąpić po zastosowaniu miejscowym. W przypadku stwierdzenia ciężkich działań niepożądanych lub objawów nadwrażliwości należy przerwać stosowanie produktu.

Miejscowe działania niepożądane, podobne do tych obserwowanych podczas stosowania kropli do oczu zawierających chlorowodrek dorzolanu, obserwowano podczas stosowania produktu Tymolamid. W przypadku wystąpienia tego typu objawów należy rozważyć przerwanie stosowania produktu.

Podczas stosowania beta-blokerów u pacjentów, u których w wywiadzie stwierdzono atopię lub ciężkie reakcje anafilaktyczne na wiele alergenów, może wystąpić zwiększona reaktywność na powtórny, przypadkowy, diagnostyczny lub terapeutyczny kontakt z alergenem. Pacjenci ci mogą nie reagować na dawki adrenaliny stosowane zwykle w leczeniu reakcji anafilaktycznej.

Terapia współistniejąca

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania następujących leków:

- dorzolamid i doustne inhibitory anhidrazy węglanowej,
- stosowane zewnętrznie leki blokujące receptory beta-adrenergiczne.

Odstawienie leku

Tak jak w przypadku leków beta-adrenolitycznych działających ogólnie, jeżeli konieczne będzie przerwanie leczenia tymololem podawanym miejscowo, lek należy odstawiać stopniowo.

Dodatkowe skutki zablokowania receptorów beta-adrenergicznych

U pacjentów z cukrzycą lub hipoglikemią leczenie produktami blokującymi receptory beta-adrenergiczne może maskować objawy hipoglikemii.

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-952 Warszawa
ul. Białostocka 15

Leczenie beta-blokerami może maskować niektóre objawy nadczynności tarczycy. Gwałtowne przerwanie terapii beta-blokerami może spowodować nasilenie objawów choroby. Terapię beta-blokerami może pogorszyć objawy *myasthenia gravis*.

Dodatkowe skutki hamowania anhidrazy węglanowej

Leczenie doustnymi inhibitorami anhidrazy węglanowej jest związane z występowaniem kamicy układu moczowego wskutek zaburzeń równowagi kwasowo-zasadowej, szczególnie u pacjentów z kamicią nerkową w wywiadzie. Pomimo, że podczas stosowania produktu Tymolamid nie zaobserwowano występowania zaburzeń równowagi kwasowo-zasadowej, zgłaszane były niezbyt częste przypadki kamicy układu moczowego. Ponieważ Tymolamid zawiera miejscowo stosowany inhibitor anhidrazy węglanowej, który jest wchłaniany do krążenia ogólnego, u pacjentów z kamicią nerkową w wywiadzie, ryzyko wystąpienia kamicy układu moczowego podczas stosowania tego produktu może być zwiększone.

Inne

Leczenie ostrej jaskry zamykającego się kąta, oprócz stosowania leków obniżających ciśnienie wewnątrzgałkowe, wymaga dodatkowo interwencji terapeutycznej. Nie badano zastosowania produktu Tymolamid u pacjentów z ostrą jaskrą zamykającego się kąta.

U pacjentów z istniejącymi przewlekłymi uszkodzeniami rogówki i (lub) wewnątrzgałkowym zabiegiem chirurgicznym w wywiadzie, odnotowano obrzęk i nieodwracalną dekompensację rogówki podczas stosowania dorzolamidu. Należy zachować ostrożność podczas miejscowego stosowania dorzolamidu u tych pacjentów.

Podczas stosowania środków hamujących wytwarzanie cieczy wodnistej, stwierdzano występowanie odwarstwienia naczyniówki oka z jednoczesnym obniżeniem ciśnienia w oku po zabiegach filtracyjnych.

Podobnie jak w przypadku stosowania innych leków przeciwjaskrowych, u niektórych pacjentów podczas długotrwałego leczenia stwierdzono zmniejszającą się reakcję na tymolol w postaci kropli do oczu. Jednak w badaniach klinicznych obejmujących 164 pacjentów obserwowanych przez co najmniej 3 lata, nie zaobserwowano znaczących różnic w wartości średniego ciśnienia wewnątrzgałkowego po początkowej stabilizacji.

Stosowanie soczewek kontaktowych

Tymolamid zawiera jako środek konserwujący chlorek benzalkoniowy, który może powodować podrażnienie oka. Soczewki kontaktowe należy zdjąć przed zakropieniem leku i włożyć ponownie nie wcześniej niż 15 minut po zakropieniu leku. Chlorek benzalkoniowy może odbarwiać miękkie soczewki kontaktowe.

Stosowanie u dzieci

Patrz punkt 5.1.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie prowadzono szczegółowych badań dotyczących interakcji produktu Tymolamid z innymi lekami. W badaniach klinicznych nie stwierdzono interakcji podczas jednoczesnego stosowania produktu Tymolamid z następującymi lekami działającymi ogólnie: inhibitorami konwertazy angiotensyny, antagonistami kanału wapniowego, lekami moczopędnymi, niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi, w tym z kwasem acetylosalicylowym, a także ze środkami hormonalnymi (np.: estrogeny, insulina, tyroksyna).

Istnieje możliwość działania addycyjnego i w efekcie obniżenia ciśnienia tętniczego i (lub) wystąpienia znacznej bradykardii podczas jednoczesnego stosowania maleinianu tymololu w postaci kropli do oczu z lekami stosowanymi doustnie, takimi jak: antagoniści kanału wapniowego, leki uwalniające aminy katecholowe lub leki beta-adrenolityczne, leki antyarytmiczne (w tym amiodaron), glikozydy naparstnicy, parasympatikomimetyki, leki opioidowe i inhibitory oksydazy monoaminowej (MAO).

Dorzolamid zawarty w preparacie Tymolamid jest inhibitorem anhidrazy węglanowej i pomimo stosowania miejscowego jest wchłaniany do krążenia ogólnego. W badaniach klinicznych lek ten nie powodował zaburzeń równowagi kwasowo-zasadowej. Jednak po zastosowaniu doustnych inhibitorów anhidrazy węglanowej obserwowano takie zaburzenia, a w kilku przypadkach wystąpiły interakcje z innymi lekami (np. objawy toksyczne podczas leczenia dużymi dawkami salicylanów). Dlatego też należy uwzględnić potencjalne ryzyko wystąpienia takich interakcji u pacjentów leczonych produktem Tymolamid.

Beta-blokery mogą nasilić działanie hipoglikemiczne środków przeciwcukrzycowych.
Doustne inhibitory receptorów beta-adrenergicznych mogą nasilić występowanie gwałtownych
zwyżek ciśnienia tętniczego obserwowanych po odstawieniu klonidyny.

Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania produktu Tymolamid u kobiet będących w ciąży. Po podaniu ciężarnym samicom królików toksycznej dawki dorzolamidu, prowadzącej do kwasicy metabolicznej, u płodów obserwowano wady rozwojowe trzonów kręgów. Produktu Tymolamid nie należy stosować w czasie ciąży.

Nie wiadomo, czy u ludzi dorzolanid przenika do mleka matki. U potomstwa karmiących samic szczurów otrzymujących dorzolanid, obserwowano zmniejszone przybieranie na wadze. Tymolol przenika do mleka kobiety karmiącej. Produktu Tymolanid nie należy stosować w okresie karmienia piersią.

Możliwe działania niepożądane, takie jak niewyraźne widzenie, mogą wpływać u niektórych pacjentów na zdolność prowadzenia pojazdów i (lub) obsługiwanie maszyn.

Podczas badań klinicznych nie odnotowano występowania działań niepożądanych charakterystycznych dla produktu zawierającego dorzolamid i tymolol. Działania niepożądane były ograniczone do tych, które obserwowano podczas terapii dorzolamidem i (lub) tymololem. Odnotowane działania niepożądane były zwykle łagodne i nie powodowały konieczności przerwania stosowania leku.

MINISTERSTWO ZDROWIA
Dietetyki i Polityki Lekowej i Farmacji
01-952 Warszawa
E-mail: leki@poczta.onet.pl

Podczas badań klinicznych lub po wprowadzeniu leku do lecznictwa zgłoszono następujące działania niepożądane związane z produktem zawierającym dorzolamid i tymolol lub jednym z jego składników czynnych:

[*Bardzo często:* ($>1/10$), *Często:* ($>1/100$, $<1/10$), *Niezbyt często:* ($>1/1000$, $<1/100$) oraz *Rzadko:* ($>1/10000$, $<1/1000$)]

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:

Maleinian tymololu, krople do oczu:

Rzadko: toczень rumieniowaty układowy

Zaburzenia układu nerwowego i zaburzenia psychiczne:

Chlorowodorek dorzolamidu, krople do oczu:

Często: ból głowy*

Rzadko: zawroty głowy*, parestezje*

Maleinian tymololu, krople do oczu:

Często: ból głowy*

Niezbyt często: zawroty głowy*, depresja*

Rzadko: bezsenność*, koszmary senne*, utrata pamięci, parestezje*, nasilenie objawów przedmiotowych i podmiotowych *myastenia gravis*, obniżenie libido*, udar mózgu*

Zaburzenia oka:

Chlorowodorek dorzolamidu, maleinian tymololu, krople do oczu:

Bardzo często: uczucie palenia i klucia

Często: nastrzyknięcie spojówki, niewyraźne widzenie, ubytek nabłonka rogówki, swędzenie, łzawienie

Chlorowodorek dorzolamidu, krople do oczu:

Często: zapalenie powiek*, podrażnienie powiek*

Niezbyt często: zapalenie tęczówki i ciała rzęskowego*

Rzadko: podrażnienie w tym zaczerwienienie*, ból*, sklepanie powiek*, przejściowa krótkowzroczność (ustępująca po zaprzestaniu leczenia), obrzęk rogówki*, obniżenie ciśnienia w oku*, odwarstwienia naczyńówki (po zabiegach filtracyjnych)*

Maleinian tymololu, krople do oczu:

Często: objawy przedmiotowe i podmiotowe podrażnienia oka, w tym zapalenie powieki*, zapalenie rogówki*, zmniejszenie wrażliwości rogówki, suchość oka*

Niezbyt często: zaburzenia widzenia, w tym zaburzenia refrakcji (w niektórych przypadkach z powodu odstawienia leku zwężającego źrenicę)*

Rzadko: opadanie powieki, podwójne widzenie, odwarstwienie naczyńówki (po zabiegach filtracyjnych)*

Zaburzenia ucha i błędnika:

Maleinian tymololu, krople do oczu:

Rzadko: szum w uszach*

Zaburzenia serca i zaburzenia naczyniowe:

Maleinian tymololu, krople do oczu:

Niezbyt często: zwolnienie czynności serca*, omdlenie*

Rzadko: niskie ciśnienie*, ból w klatce piersiowej*, kołatanie serca*, obrzęki*, zaburzenia rytmu*, zastoinowa niewydolność krążenia*, blok serca*, zatrzymanie czynności serca*, niedokrwienie mózgu, chromanie, objaw Raynauda*, zimne dłonie i stopy*

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:

Chlorowodorek dorzolamidu, maleinian tymololu, krople do oczu

Często: zapalenie zatok

Rzadko: skrócenie oddechu, niewydolność oddechowa, nieżyt nosa

Chlorowodorek dorzolamidu, krople do oczu:

Rzadko: krwawienia z nosa*

Maleinian tymololu, krople do oczu:

Niezbyt często: duszność*

Rzadko: skurcz oskrzeli (zwłaszcza u chorych z występującymi uprzednio stanami spastycznymi oskrzeli)*, kaszel*

Zaburzenia układu pokarmowego:

Chlorowodorek dorzolamidu, maleinian tymololu, krople do oczu:

Bardzo często: zmiana odczuwania smaku

Chlorowodorek dorzolamidu, krople do oczu:

Często: nudności*

Rzadko: podrażnienie gardła, suchość w ustach*

Maleinian tymololu, krople do oczu:

Niezbyt często: nudności*, dyspepsja*

Rzadko: biegunka, suchość w ustach*

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

Chlorowodorek dorzolamidu, maleinian tymololu, krople do oczu:

Rzadko: kontaktowe zapalenie skóry

Chlorowodorek dorzolamidu, krople do oczu:

Rzadko: wysypka

Maleinian tymololu, krople do oczu:

Rzadko: łysienie*, wysypka łuszczycopodobna lub zaostrzenie łuszczycy*

Zaburzenia nerek:

Chlorowodorek dorzolamidu, maleinian tymololu, krople do oczu:

Niezbyt często: kamica nerkowa

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi:

Maleinian tymololu, krople do oczu:

Rzadko: choroba Peyroniego*

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:

Chlorowodorek dorzolamidu, maleinian tymololu, krople do oczu:

Rzadko: objawy podmiotowe i przedmiotowe ogólnej reakcji alergicznej, w tym obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka, świąd, wysypka, reakcja anafilaktyczna, skurcz oskrzeli

Chlorowodorek dorzolamidu, krople do oczu:

Często: zmęczenie/osłabienie*

Maleinian tymololu, krople do oczu:

Niezbyt często: zmęczenie/osłabienie*

* Działania niepożądane, które odnotowano również podczas stosowania produktu zawierającego dorzolamid i tymolol, po wprowadzeniu go do leczenia.

Wpływ leku na wyniki badań laboratoryjnych

W badaniach klinicznych nie stwierdzono występowania mających znaczenie kliniczne zaburzeń gospodarki wodno-elektrolitowej, które byłyby związane ze stosowaniem produktu zawierającego dorzolamid i tymolol.

4.9 Przedawkowanie

Nie ma danych dotyczących przedawkowania w wyniku przypadkowego lub umyślnego połknięcia produktu Tymolamid.

Otrzymywano doniesienia dotyczące przedawkowania, w wyniku nieuwagi, kropli do oczu zawierających maleinian tymololu. Obserwowano wówczas objawy ogólne podobne do występujących po przedawkowaniu leków blokujących receptory beta-adrenergiczne działających ogólnie: zawroty głowy, ból głowy, skrócenie oddechu, zwolnienie czynności serca, skurcz oskrzeli i zatrzymanie czynności serca. Do najczęściej występujących objawów przedmiotowych i podmiotowych, których należy spodziewać się w przypadku przedawkowania dorzolamidu należą zaburzenia elektrolitowe, rozwój kwasicy oraz objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego.

Dostępne są jedynie ograniczone informacje dotyczące przypadkowego lub umyślnego przedawkowania chlorowodoru dorzolamidu. Po doustnym zażyciu kropli odnotowano występowanie senności. Po zastosowaniu miejscowym odnotowano występowanie: nudności, zawrotów głowy, bólu głowy, zmęczenia, zaburzeń snu i trudności w połykaniu.

Należy stosować leczenie objawowe i podtrzymujące. Należy monitorować stężenie elektrolitów w surowicy (zwłaszcza potasu) i poziom pH krwi. Badania wykazały, że trudno jest usunąć tymolol z organizmu za pomocą hemodializy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna w kodzie ATC: S01E D51.

(Leki oftalmologiczne - leki β -adrenolityczne - tymolol w połączeniach)

Mechanizm działania

Tymolamid zawiera dwie substancje czynne: chlorowodorek dorzolamidu i maleinian tymololu. Każda z nich zmniejsza podwyższone ciśnienie wewnątrzgałkowe poprzez zmniejszenie wydzielania cieczy wodnistej, jednak mechanizm działania tych substancji jest różny.

Chlorowodorek dorzolamidu silnie hamuje ludzką anhidrazę węglanową II. Hamowanie anhidrazy węglanowej w wyrostkach rzęskowych oka powoduje zmniejszenie objętości wydzielanej cieczy wodnistej. Prawdopodobnie jest to spowodowane zmniejszeniem szybkości powstawania jonów wodorowęglanowych i wynikającym z tego ograniczeniem transportu sodu i płynu. Maleinian tymololu jest nieselektywnym blokerem receptorów beta-adrenergicznych. Dokładny mechanizm działania maleinianu tymololu w obniżaniu ciśnienia wewnątrzgałkowego nie jest obecnie wystarczająco poznany, choć badania fluoresceinowe i tonograficzne sugerują, że główne działanie może być związane ze zmniejszeniem ilości powstawania cieczy wodnistej. Jednak w niektórych badaniach zaobserwowano również niewielkie zwiększenie możliwości odpływowych. Połączony efekt działania obu tych substancji powoduje większe zmniejszenie ciśnienia wewnątrzgałkowego niż każda z tych substancji podawana osobno.

Po miejscowym podaniu do oka Tymolamid zmniejsza podwyższone ciśnienie wewnątrzgałkowe bez względu na to, czy jest ono związane z jaskrą. Podwyższone ciśnienie wewnątrzgałkowe jest głównym czynnikiem ryzyka uszkodzenia nerwu wzrokowego i związanej z jaskrą utraty pola widzenia. Tymolamid zmniejsza ciśnienie wewnątrzgałkowe nie powodując często towarzyszących przyjmowaniu miotyków działań niepożądanych, takich jak: nocna ślepotą, kurcz akomodacji i zwężenie źrenicy.

Właściwości farmakodynamiczne

Działanie kliniczne

W badaniach klinicznych trwających do 15 miesięcy, porównywano działanie kropli do oczu zawierających dorzolamid i tymolol wyrażające się zmniejszeniem ciśnienia wewnątrzgałkowego względem 0,5% roztworu tymololu i 2,0% roztworu dorzolamidu, podawanych osobno i razem.

Krople do oczu zawierające dorzolamid i tymolol podawano dwa razy na dobę (rano i wieczorem). Grupę badaną stanowili pacjenci z jaskrą lub podwyższonym ciśnieniem wewnątrzgałkowym, u których uznano za właściwe stosowanie terapii współistniejącej. Do tej grupy należeli zarówno pacjenci dotychczas nie leczeni, jak i pacjenci, u których zastosowanie tymololu w monoterapii nie dawało odpowiednich wyników. Większość pacjentów przed udziałem w badaniu stosowała miejscowy beta-bloker w monoterapii. Analiza wyników badań wykazała, że produkt leczniczy zawierający dorzolamid i tymolol podawany dwa razy na dobę powodował większe zmniejszenie ciśnienia wewnątrzgałkowego niż 2% roztwór dorzolamidu podawany trzy razy na dobę lub 0,5% roztwór tymololu podawany dwa razy na dobę. Zmniejszenie ciśnienia wewnątrzgałkowego podczas stosowania produktu zawierającego dorzolamid i tymolol dwa razy na dobę było takie samo, jak zmniejszenie ciśnienia wewnątrzgałkowego podczas jednoczesnego stosowania dorzolamidu dwa razy na dobę i tymololu dwa razy na dobę. Krople do oczu zawierające dorzolamid i tymolol podawane dwa razy na dobę zmniejszały ciśnienie wewnątrzgałkowe w ciągu całego dnia i efekt ten utrzymywał się w trakcie długotrwałego stosowania.

Stosowanie u dzieci

Przeprowadzono trzymiesięczne kontrolowane badanie, którego głównym celem było udokumentowanie bezpieczeństwa stosowania 2% oftalmicznego roztworu chlorowodoru dorzolamidu u dzieci w wieku poniżej 6 lat. W badaniu tym 30 pacjentów, którzy ukończyli 2. rok życia, ale nie ukończyli 6., u których ciśnienie wewnątrzgałkowe było niedostatecznie kontrolowane monoterapią dorzolamidem lub tymololem, otrzymywało krople do oczu zawierające dorzolamid i tymolol w otwartej fazie badania. Nie określono skuteczności leczenia u tych pacjentów. Produkt leczniczy zawierający dorzolamid i tymolol, podawany w tej małej grupie pacjentów dwa razy na dobę, był ogólnie dobrze tolerowany; 19 pacjentów ukończyło leczenie, natomiast 11 musiało je przerwać z powodu zabiegu operacyjnego, zmiany leku lub z innych względów.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Chlorowodorek dorzolamidu

W przeciwieństwie do doustnych inhibitorów anhidrazy węglanowej podanie miejscowe chlorowodoru dorzolamidu umożliwia bezpośrednie działanie leku w obrębie oka po zastosowaniu znacznie mniejszych dawek, co w rezultacie zapewnia znacznie mniejszą ekspozycję układową na lek. W związku z tym, w badaniach klinicznych stwierdzono, że zmniejszeniu ciśnienia wewnątrzgałkowego nie towarzyszą zaburzenia gospodarki kwasowo-zasadowej ani zaburzenia elektrolitowe charakterystyczne dla doustnych inhibitorów anhidrazy węglanowej. Po zastosowaniu miejscowym dorzolamid przenika do krążenia ogólnego. W celu określenia jego siły działania jako układowego inhibitora anhidrazy węglanowej po podaniu miejscowym, zmierzono stężenia leku i jego metabolitów w erytrocytach i osoczu krwi oraz stopień hamowania anhidrazy węglanowej w erytrocytach. Po długotrwałym stosowaniu dorzolamid gromadzi się w erytrocytach ze względu na selektywne wiązanie z anhidrazą węglanową II, a stężenia wolnego leku w osoczu krwi pozostają skrajnie małe. Jedynym metabolitem leku jest N-deetylo-dorzolamid, który hamuje anhidrazę węglanową II słabiej niż dorzolamid, ale hamuje także izoenzym o mniejszej aktywności (anhydrazę węglanową I). Metabolit ten gromadzi się również w erytrocytach, w których wiąże się głównie z anhidrazą węglanową I. Dorzolamid wiąże się w umiarkowanym stopniu z białkami osocza (około 33%). Dorzolamid jest wydalany głównie w moczu w postaci nie zmienionej. Jego metabolit jest także wydalany w moczu. Po zakończeniu stosowania leku następuje nieliniowe zmniejszanie stężenia dorzolamidu w erytrocytach. Początkowo następuje szybkie zmniejszenie się stężenia leku, po czym następuje faza wolniejszej eliminacji z okresem półtrwania wynoszącym około 4 miesiące. Po doustnym podawaniu dorzolamidu w celu symulacji maksymalnej ekspozycji układowej możliwej po długotrwałym miejscowym stosowaniu dorzolamidu, stan równowagi osiągnięto w ciągu 13 tygodni. W stanie równowagi nie stwierdzono w osoczu obecności wolnego leku lub jego metabolitu. Stopień zahamowania anhidrazy węglanowej w erytrocytach był mniejszy niż ten, który prawdopodobnie wywiera działanie farmakologiczne na czynność nerek lub układu oddechowego. Podobne rezultaty farmakokinetyczne obserwowano po długotrwałym, miejscowym stosowaniu chlorowodoru dorzolamidu. Jednak u niektórych pacjentów w wieku podeszłym z zaburzeniami

czynności nerek (szacunkowy klirens kreatyniny 30-60 ml/min) obserwowano większe stężenie metabolitu dorzolamidu w erytrocytach. Nie stwierdzono przy tym istotnych różnic pod względem zahamowania aktywności anhidrazy węglanowej, ani klinicznie znamiennych ogólnych działań niepożądanych, które można z tym wiązać.

Maleinian tymololu

W badaniu z udziałem 6 osób, dotyczącym stężenia leku w osoczu, ekspozycję układową na tymolol określano po stosowaniu miejscowym dwa razy na dobę maleinianu tymololu w postaci 0,5% kropli do oczu. Najwyższe średnie stężenie leku w osoczu po podaniu dawki porannej wynosiło 0,46 ng/ml, zaś po podaniu dawki wieczornej 0,35 ng/ml.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Bezpieczeństwo miejscowego i ogólnego stosowania obu składników produktu jest dobrze znane. Ponadto, nie stwierdzono występowania żadnych działań niepożądanych w obrębie oka u zwierząt, którym podawano miejscowo roztwór zawierający chlorowodorek dorzolamidu i maleinian tymololu lub jednocześnie podawano chlorowodorek dorzolamidu i maleinian tymololu. Badania *in vitro* i *in vivo* przeprowadzone dla każdej z substancji czynnych nie ujawniły działania mutagennego. Z tego względu zastosowanie produktu Tymolamid w dawkach leczniczych nie powinno wiązać się z ryzykiem dla człowieka.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Benzalkoniowy chlorek (0,075 mg/ml)
Mannitol
Sodu cytrynian dwuwodny
Hydroksyetyloceluloza
Sodu wodorotlenek
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

Okres ważności: 2 lata
Okres ważności po pierwszym otwarciu: 4 tygodnie.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.
Po otwarciu, przechowywać w temperaturze poniżej 25°C. Po upływie 4 tygodni od pierwszego otwarcia lek należy usunąć.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Pojemnik z LDPE z kropłomierzem z LDPE i zakrętką z HDPE w tekturowym pudełku.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Pacjent powinien zostać poinformowany, że należy unikać kontaktu kroplomierza z powierzchnią lub okolicą oka.

Należy pacjentowi udzielić informacji, że w przypadku nieprawidłowego postępowania, krople do oczu mogą ulec zanieczyszczeniu powszechnie występującymi bakteriami, które mogą wywołać zakażenie oka. Stosowanie zanieczyszczonego roztworu może prowadzić do poważnych uszkodzeń oka, a w następstwie do utraty wzroku.

Sposób użycia

1. Przed pierwszym użyciem preparatu należy upewnić się, że butelka jest oryginalnie zabezpieczona.
2. Odkręcić nakrętkę.
3. Przechylić głowę do tyłu i odciągnąć dolną powiekę w dół, aby utworzyć kieszonkę pomiędzy powieką i gałką oczną.
4. Odwrócić butelkę i delikatnie nacisnąć kciukiem lub palcem wskazującym, aż do wyciśnięcia jednej kropli preparatu do oka. **NIE NALEŻY DOTYKAĆ KOŃCÓWKĄ KROPLOMIERZA DO OKA LUB POWIEKI.**
5. Tak jak w przypadku wszystkich kropli do oczu, w celu ograniczenia wchłaniania produktu leczniczego do krwi, należy ucisnąć palcem kącik oka w okolicy nosa przez minutę. Ucisk powinien nastąpić natychmiast po wkropleniu kropli.
6. W celu zakroplenia preparatu do drugiego oka, jeśli wskazane, należy powtórzyć czynności z punktów 3 i 4.
7. Po zakropleniu, należy zakręcić butelkę nakrętką tak, aby nie pozostawić szczeliny pomiędzy nią a butelką. Nie należy jednak dokręcać jej zbyt mocno.
8. Kroplomierz jest tak zaprojektowany, aby odmierzać dokładnie jedną kroplę, dlatego **NIE NALEŻY powiększać otworu w kroplomierzu.**

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

BLAU FARMA Group
Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością III –
Spółka komandytowo-akcyjna
ul. Jutrzenki 94
02-230 Warszawa
Polska

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

18018

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

2011-03-28 – 2016.03.27

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

2011-03-28